

ANNÉE 1941

N°.....

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)
PRÉSENTÉE PAR

Marie-Paule CASTAIGNET

Ancienne externe des Hôpitaux de Paris

Née le 1^{er} mars 1911, à Vincennes (Seine)

Injection intra-veineuses
continues
de Glucose chez l'homme

Quelques déductions physiologiques

Président : M. BEAUDOUIN, Professeur

VIGOT FRÈRES, EDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE
PARIS - VI^e

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique Médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEI-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BERNARD (E.)	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
BEZANÇON (J.)	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENÈGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	M ^{me} J. LÉVY	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.	MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT-DUTAIL- LIS	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	Ophtalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
M ^{me} GAUTHIER- VILLARS	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
N...	Physiologie.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.		Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY- BERT	Physiologie.	NEVEU- LEMAIRE	Parasitologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE	Médecine légale.
HEITZ-DOVER	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.		

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
BRULÉ.		BROCQ.	
CATHALA		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
CHEVALLIER		DE GAUDART	
MONZELOT.		D'ALLAINES.	
DUVOIR.		FEY.	
GASTINEL.		LEVEUF.	
LAROCHE (G.).		MOULONGUET.	
MOREAU		MOURE.	
LIAN.		QUÉNU.	
SÉZARY.			
MM.			
ECALLE.	Clinique obstétricale.		
ME TZGER.			
PORTES.			
VIGNES.			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
N.....	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MON FRERE

Meis et Amicis.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN

Doyen de la Faculté de Médecine

*Qui nous a inspiré le sujet de ce
travail et qui nous a fait le grand hon-
neur d'être notre Président de Thèse,
l'expression de notre respectueuse ad-
miration.*

AU DOCTEUR J. LEWIN

*Qui nous a prodigué avec une ins-
sable bienveillance ses conseils et nous
a grandement aidée pour ce travail,
notre très vive reconnaissance.*

AU DOCTEUR P. SOULIÉ

Médecin des Hôpitaux, agrégé

Faible témoignage de notre gratitude.

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO

MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBREDANNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. BESANÇON

MONSIEUR LE DOCTEUR DARRE

MONSIEUR LE DOCTEUR PASTEUR-VALLERY-RADOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

MONSIEUR LE DOCTEUR L. HOUDARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR PORTES

Accoucheur de l'Hôpital Bichat.

A MES CAMARADES D'EXTERNAT

A MES CONFERENCIERS
D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

INTRODUCTION

La méthode des injections intra-vasculaires continues n'est pas nouvelle et elle a été l'objet de nombreux travaux visant à en perfectionner la technique et à en étendre les applications thérapeutiques.

Elle fut utilisée pour la première fois au cours de l'épidémie de choléra qui ravagea l'Europe en 1830. Le peu de précision de l'instrumentation d'alors fit que pendant de longues années, il n'y eut que des essais isolés. Il faut arriver beaucoup plus tard pour voir cette méthode se généraliser sous l'impulsion des auteurs allemands, puis américains. Mais nous ne pouvons en faire ici l'historique, ce qui dépasserait le cadre de ce travail, et nous renvoyons pour plus de détails à la thèse très documentée de J. Sallet (Paris, 1936).

Nous ne pouvons pas non plus rappeler les nombreuses applications thérapeutiques qui ont été faites en médecine, en chirurgie et en obstétrique (voir H. Bénard et J. Sallet, *Paris Médical*, 46-7-XII-40, p. 521).

Quant à l'emploi de la méthode dans un but purement expérimental, il est en France relativement ré-

cent. Nous citerons, par exemple, les recherches de MM. Baudouin, H. Bénard et J. Lewin sur les effets physiologiques de l'adrénaline ; celles de MM. Baudouin, J. Lewin et E. Azerad, sur l'insuline.

INTERET DES INJECTIONS INTRA-VASCULAIRES

CONTINUES

Nous allons rappeler par quelques exemples tirés de travaux récents, les avantages de la méthode des injections continues dans certains cas :

1° On peut injecter des substances qui, actives et rapidement toxiques en injections brusques, seront tolérées à des doses très fortes en injections continues.

C'est ainsi que l'on peut faire tolérer en un jour, à un chien de 20 kilogrammes, 10 mmgr. d'adrénaline, et pour Samson, 53 mmgr. en plusieurs jours.

De même, MM. Baudouin, Lewin et Bachelier étudiant la toxicité de l'urine en injection intra-veineuse lente, chez le lapin, indiquent le chiffre de 185 cc. par kilogramme, pour une vitesse de 60 cc. par kilogramme et par heure, alors que Bouchard indiquait le chiffre de 45 cc. comme dose mortelle, soit quatre fois et demie la dose trouvée par Bouchard.

Enfin, Chabrol, Chiardonnet, Cottet et J. Sallet ont montré que l'injection d'acides gras, dont l'introduc-

tion brusque par voie intra-veineuse entraîne la mort de l'animal, a pu être parfaitement supportée.

2° La méthode des injections continues permet d'obtenir des effets durables, s'opposant à la fugacité d'action des injections rapides. Ceci est dû à la possibilité de maintenir la concentration du produit injecté à un niveau constant dans le torrent circulatoire.

Alors qu'on n'obtenait, avec l'adrénaline, qu'une hypertension brutale, mais de peu de durée, Kretschmer montra que l'hypertension peut être maintenue pendant un temps très prolongé, pourvu que le rythme de l'injection assure une concentration suffisante de cette substance dans le sang.

3° L'introduction lente d'un produit permet d'éviter les réactions compensatrices qui viennent parfois annuler ou même inverser l'effet primitivement obtenu.

C'est le cas des injections intra-veineuses de glucose qui, après une phase d'hyperglycémie nette et durable, est suivie d'une phase d'hypoglycémie due probablement au mécanisme régulateur de la sécrétion insulinique. Cet effet se voit même après l'ingestion de quantités importantes de glucose, comme c'est le cas au cours de l'épreuve d'hyperglycémie alimentaire, par exemple.

A l'opposé, l'injection brusque d'insuline dans la circulation produit, après un premier effet hypoglycémiant, une sécrétion antagoniste d'adrénaline qui

combat l'insuline et qui se traduit par l'apparition d'hyperglycémie nette.

4° Les injections continues permettent, par leur lenteur et leur durée, de retrouver les effets des injections parentérales et de l'absorption intestinale. Mais, dans ces deux derniers cas, la substance introduite est résorbée avec une vitesse inconnue, tandis que dans le cas d'injection continue, elle est exactement mesurée.

5° Enfin, et c'est sur ce point que nous voulons insister, l'injection continue permet d'introduire une substance à un taux et à un rythme aussi voisins que possible de ceux auxquels elle est sécrétée dans l'organisme.

C'est ce qu'ont montré, à propos de la sécrétion insulinique du pancréas, MM. Baudouin, Lewin et Azerad, et qui est exposé dans des travaux récents de ces auteurs, ainsi que dans la thèse de M^{me} Morin.

Ces auteurs ont pratiqué, d'abord chez le chien, des injections intra-veineuses continues d'insuline, et cherché à déterminer la plus faible dose capable d'abaisser la glycémie au-delà des limites des variations physiologiques. C'est cette dose qu'ils ont appelée : « la dose limite hypoglycémiante ». Ils ont trouvé qu'elle variait avec la voie selon laquelle l'insuline était introduite ; ainsi, par voie intra-veineuse périphérique, elle est de 0,02 à 0,05 unités par kg. et par heure. Par voie intra-veineuse mésentérique, elle est 0,005 unités à 0,01 par kg. et par heure, soit 5 fois

plus faible ; on retrouve ces derniers chiffres par voie intra-artérielle.

Des expériences analogues ont été faites par Hous-say d'une part, et Holm d'autre part, sur des chiens dépancréatés. Ces auteurs ont injecté à leurs animaux de l'insuline par voie intra-veineuse périphérique. En même temps, ils suivirent la glycémie et cherchèrent la dose d'insuline capable de maintenir cette glycémie à un taux normal.

Ils obtinrent les mêmes chiffres que ceux trouvés par MM. Baudouin, Lewin et Azerad, pour la dose limite hypoglycémiante chez les chiens ayant conservé leur pancréas, l'injection étant faite par voie intra-veineuse périphérique.

On peut donc admettre qu'au cours des injections continues, l'insuline se substitue à celle sécrétée par le pancréas normal.

D'ailleurs, l'hypothèse que l'injection d'une hormone quelconque provoque l'arrêt de la sécrétion de la glande qui, normalement, sécrète cette hormone, s'appuie sur les observations de plusieurs chercheurs (Leriche et Jung, Peiser Del Castillo et Sammartino), qui ont montré qu'un animal ayant reçu un traitement opothérapique présente une atrophie de la glande correspondante.

Ainsi, la quantité d'insuline représentée par la « dose limite hypoglycémiante » serait celle que sécrète normalement le pancréas du chien par kg. et par heure, soit 0,05 unités.

De la même façon, MM. Baudouin, Lewin et Azerad ont cherché, chez l'homme, à déterminer par voie intra-veineuse périphérique la dose limite hypoglycémiante. Ils ont pu fixer cette dose à 0,005 unités. Ils ont conclu que, dans ce cas aussi, cette dose représente la quantité d'hormone sécrétée normalement par le pancréas.

La quantité totale d'insuline sécrétée chez un homme de 60 kg. en une heure serait alors de :

$$0,005 \times 60 = 0,3 \text{ unités par heure.}$$

On peut calculer approximativement le poids qui correspond à cette quantité d'insuline, sachant que la plus purifiée, actuellement, titre 50 unités par milligramme de substance sèche, 0,3 unités d'insuline

$$\text{pèsent donc : } \frac{0,3}{50} = 0,006 \text{ milligrammes, soit } 6 \gamma (1).$$

L'homme normal à jeun sécrète donc environ 6 γ d'insuline par heure.

Nous nous proposons d'exposer plus loin des recherches effectuées au laboratoire de M. le Professeur Baudouin, sur les injections continues de glucose chez l'homme, et d'en tirer, en nous appuyant sur l'hypothèse que là aussi la substance injectée se substitue à celle qui est délivrée normalement dans le sang, quelques déductions physiologiques concernant le métabolisme des hydrates de carbone. Nous

(1) Le signe γ représente 1/1000 de mg.

verrons que, loin de conduire à des résultats absurdes, cette hypothèse conduit à des conclusions tout à fait en accord avec les données classiques sur le métabolisme des hydrates de carbone ; c'est donc là encore un fait qui corrobore l'hypothèse.

INSTRUMENTATION ET TECHNIQUE

Nous nous sommes servis, pour pratiquer les injections continues intra-vasculaires, du transfuseur de Henri et Jouvelet perfectionné par M. H. Bénard, par l'adjonction d'un moteur électrique dont la vitesse est réglable au cours de l'injection.

Il est constitué par un tube de caoutchouc d'une longueur convenable (1 mètre en général), dont une extrémité plonge dans un ballon ou bien est reliée à une burette contenant le liquide à injecter et dont l'autre extrémité est munie d'un embout qui peut être adapté à l'aiguille par laquelle on fait l'injection intra-veineuse.

Vers le milieu de sa longueur, ce tube de caoutchouc est disposé en boucle, à l'intérieur d'un cylindre métallique sur la paroi duquel il est écrasé par un galet tournant, mû par le moteur fixé à l'appareil ; grâce à son parcours en cercle, le galet refoule continuellement et sans interruption le liquide contenu dans le tube en aval de sa marche et aspire synchroniquement le liquide situé en amont.

Le débit est réglé par la vitesse du mouvement du galet pour un certain calibre du tube de caoutchouc. Il peut varier de 100 cc. à plusieurs litres à l'heure.

Sa régularité, qui peut être évaluée à 2 %, assure la précision de la méthode.

Un compte-tours, placé sur l'appareil, permet de connaître la quantité de liquide injectée, si on a eu soin d'évaluer au préalable le volume de liquide expulsé pendant un tour.

Enfin, la stérilisation facile du tube de caoutchouc et du récipient contenant le liquide à injecter permet une asepsie rigoureuse.

Technique

Toutes les injections ont été faites dans une veine du pli du coude, chez le sujet à jeun. Le dernier repas avait été pris la veille au soir vers 18 heures, et les expériences faites vers 8 h. 30-9 heures, le lendemain matin.

Après avoir introduit l'aiguille montée sur une seringue de 2 cc. qui permet de recueillir du sang pour le dosage des glycémies de contrôle, on adapte cette aiguille au tube de caoutchouc, lui-même fixé à l'avant-bras par une bande de sparadrap. Le bras du sujet peut être ainsi libre et il est même nécessaire de le mobiliser fréquemment pour empêcher la désagréable sensation de fourmillement d'un membre longtemps immobilisé.

La durée des injections ne dépassait pas 2 heures. Les solutions employées étaient des solutions de glucose dans du sérum physiologique à des taux allant de 3 %, 5 %, 7,5 %, à 10, 20 et 30 %.

Les vitesses d'injection variaient de 30 cc. à 240 cc. par heure.

Des prises de sang effectuées de demi-heure en demi-heure au cours de l'injection permettaient de suivre les variations de la glycémie ; elles étaient faites dans la veine symétrique du bras opposé. Cette technique n'a jamais provoqué d'accidents, ni graves ni légers.

INJECTIONS CONTINUES DE GLUCOSE CHEZ L'HOMME

RECHERCHE DE LA DOSE LIMITE

A) Injections continues de sérum physiologique

Nous avons recherché la dose limite hyperglycémiant de glucose chez l'homme. Cette dose peut être définie ainsi :

« La dose limite hyperglycémiant de glucose est la quantité de ce produit que l'on doit injecter à un sujet par kg. et par heure d'une façon continue dans le système circulatoire, pour obtenir une élévation de la glycémie dépassant les limites des variations physiologiques telles qu'elles apparaîtront plus bas, dans les expériences témoins. »

Ces expériences témoins ont été effectuées en injectant du sérum physiologique, exactement dans les mêmes conditions que celles qui étaient réalisées ultérieurement au cours des injections de glucose.

Nous avons réuni dans le tableau suivant les résultats de ces expériences :

Noms	Vitesse d'injection (cc./h.)	Avant injection	Glycémie en g. p. 1000			
			Au cours de l'injection au bout de			
			30 m.	60 m.	90 m.	120 m.
Lef.	100	0,90	0,88	0,88	0,89	0,88
Ack.	70 & 100	0,74	0,73	0,74	0,71	0,70
Pui.	55 & 95	0,86	0,80	0,82	0,83	0,83
Jou.	60	0,74	0,71	0,71	0,70	0,74
Dor.	30	0,76	0,85	0,86	0,76	0,75
Hor.	80	0,79	0,83	0,82	0,83	0,81

On voit que 6 sujets ont été injectés à des vitesses variant entre 30 cc. et 100 cc. à l'heure. Pour quatre d'entre eux, les vitesses ont été constantes pendant toute la durée de l'expérience ; pour les deux autres, deux vitesses ont été effectuées chacune pendant une heure, durant la même séance.

De ce tableau, on peut conclure que l'injection de sérum physiologique n'a pas d'action sur la glycémie de l'homme normal, tout au moins pendant le temps de 2 heures qu'ont duré les injections. En effet, les modifications du taux du sucre sanguin constatées ne dépassent pas la limite des variations physiologiques qui sont toutes de 0 gr. 03 par litre (sauf pour Dor..., mais ce sujet présentait un certain degré d'hypertension, ce qui peut expliquer les variations de la glycémie un peu plus importantes).

La glycémie chez l'homme à jeun est donc relativement stable et n'est pas influencée par l'introduction en injection intra-veineuse lente et continue d'une certaine quantité de sérum physiologique, au taux que nous avons utilisé. Ceci nous permettra une interprétation plus facile des résultats obtenus après injection de glucose.

B) Injections continues de glucose

Sept sujets ne présentant apparemment aucun trouble du métabolisme des hydrates de carbone ont été étudiés, chez lesquels 2 à 6 séries d'injections furent pratiquées à des intervalles éloignés.

Pour trouver la dose limite hyperglycémiante, des quantités croissantes de glucose ont été injectées et la glycémie suivie de demie heure en demie heure.

On a ainsi pratiqué au total 25 injections continues de glucose.

Les doses injectées étaient comprises entre 0,023 gr. et 0,63 gr. Onze de ces injections furent faites à des vitesses constantes pendant toute la durée de l'épreuve. Pour les autres la vitesse était augmentée au bout d'une heure. Les résultats de ces épreuves figurent au tableau suivant :

Noms	Poids	Dose injectée en gr. par kg.-h.	Vitesse d'injec- tion en cc.-h.	Glycémie en g. p. 1000			
				Avant l'injec- tion	au cours de l'injection		
					30 m.	60 m.	90 m. 120 m.
Rich. ..	54	0,055	60	0,87	0,91	0,89	
		0,077	84				0,92 0,92
	53	0,077	82	0,88	0,92	0,94	
		0,10	108				0,98 0,99
Decl.	62	0,1	124	0,86	0,84	0,85	0,83
		0,19	240	0,74	1,03	1,01	1,01
Lef.	64	0,023	50	0,78	0,83	0,82	0,82
		0,056	72	0,76	0,85	0,82	0,84
		0,082	69	0,75	0,92	0,90	
		0,165	139				1 0,97
	65	0,32	120	0,81	1,86	1,89	2,31 2,20
		0,24	76	0,81	1,04	1,16	
		0,47	155				1,43 1,59

Noms	Poids	Dose injectée en gr. par kg.-h.	Vitesse d'injec- tion en cc.-h.	Glycémie en g. p. 1000			
				Avant l'injec- tion	au cours de l'injection		
					30 m.	60 m.	au bout de 90 m. 120 m.
Ack.	58	(0,071	55	0,76	0,71	0,79	
		(0,093	72				0,76
		(0,100	78				0,85
		(0,10	30	0,76	0,76	0,95	
		(0,26					1,44 1,68
	59	(0,124	72	0,72	0,92	0,85	
		(0,146	86				0,92 0,97
	57	0,42	120	0,79	1,40	1,26	1,64
		0,53	150				1,60 1,65
	59	0,70	207	0,75	1,99	3,10	3,54 3,83
Lah.	62	(0,056	69	0,72	0,74	0,74	
		(0,076	94				0,75 0,78
	61	(0,08	99	0,76	0,74	0,71	
		(0,09	120				0,76
		(0,11	30	0,75	0,81	0,82	
		(0,13	39				0,87 0,83
Puil.	62,5	0,047		0,95	0,95	0,91	
	63	(0,041	27	0,88	0,80	0,76	
		(0,068	42				0,79 0,78-0,82
	64	(0,08	105	0,81	0,89	0,87	
		(0,095	122				0,87 0,85
	65	(0,12	50,4	0,84	0,92	0,91	
		(0,15	64				0,95 0,92
	65,5	(0,19	63	0,85	1,02	1,05	
		(0,25	82				1,15 1,20
		0,63		0,87	2,58	3,32	
Jour.	75	0,08	60	0,81	0,82	0,77	0,80
		0,41	156	0,77	1,43	1,52	1,47 1,37
		0,54	198	0,83	1,54	2,33	2,72 2,77

Voyons maintenant quelles sont les variations moyennes de la glycémie pour chaque injection.

Noms	Doses	Glycémie avant l'injection	Moyenne	Variations en % de la Glycémie initiale
Rich.	(0,055	0,87	+ 0,03	+ 3 %
	(0,077		+ 0,05	+ 5 %
	(0,077	0,88	+ 0,05	+ 5 %
	(0,10		+ 0,10	+ 11 %
Decl.	0,10	0,86	— 0,02	— 2 %
	0,19	0,74	+ 0,28	+ 30 %
Lef.	0,023	0,78	+ 0,04	+ 5 %
	0,056	0,76	+ 0,07	+ 10 %
	(0,082	0,75	+ 0,16	+ 21 %
	(0,165	0,75	+ 0,23	+ 31 %
	0,32	0,81	+ 1,25	+ 150 %
	(0,24	0,81	+ 0,29	+ 35 %
	(0,47		+ 0,60	+ 74 %
Ack.	(0,071	0,76	— 0,02	— 2 %
	(0,093		0	0
	(0,10		+ 0,09	+ 11 %
	(0,10	0,76	+ 0,19	+ 25 %
	(0,26		+ 0,80	+ 100 %
	(0,124	0,72	+ 0,165	+ 22 %
	(0,146		+ 0,225	+ 32 %
	0,42	0,79	+ 0,64	+ 81 %
	0,53	0,77	+ 0,69	+ 87 %
	0,70	0,75	+ 2,19	+ 293 %
Lah.	(0,056	0,72	+ 0,02	+ 2 %
	(0,076		+ 0,045	+ 6,2 %
	(0,08	0,76	— 0,035	— 4,6 %
	(0,09		0	0
	(0,11	0,75	+ 0,065	+ 8,6 %
	(0,13		+ 0,10	+ 13 %
Puil.	0,047	0,95	— 0,02	— 2 %
	(0,041	0,88	— 0,10	— 10 %
	(0,068		— 0,06	
	(0,08	0,81	+ 0,07	+ 8,6 %
	(0,095		+ 0,05	+ 6,1 %
	(0,12	0,84	+ 0,075	+ 9 %
	(0,15		+ 0,095	+ 11 %
	(0,19	0,85	+ 0,125	+ 21 %
	(0,25		+ 0,325	+ 38 %
	0,63	0,87	+ 1,695	+ 194 %
Jour.	0,08	0,81	— 0,02	0
	0,41	0,77	+ 0,675	+ 87 %
	0,54	0,83	+ 1,025	+ 123 %

Nous allons maintenant examiner les variations de la glycémie obtenue par l'injection de différentes doses de glucose telles qu'elles résultent de l'examen de notre tableau :

a) *Doses inférieures à 0,10.*

Six malades sur sept ont reçu des doses inférieures à 0,10 gr. de glucose par kg.-h.

Cinq n'ont présenté aucune hyperglycémie nette.

Un seul a réagi et a donné une augmentation de + 21 % au cours d'une injection de glucose de 0,08 gr. par kg.-h.

Le septième malade (Decl. n° 2) n'a pas reçu de dose inférieure à 0,10 gr. mais on peut admettre qu'il n'aurait pas réagi non plus à ces doses faibles puisque pour une dose de 0,10 il n'avait pas présenté d'hyperglycémie.

Dans l'ensemble donc, chez six sujets sur 7 étudiés, l'introduction continue de glucose à la dose de 0,10 gr. par kg. et par heure ne provoque aucun changement de la concentration du sucre sanguin.

b) *Doses entre 0,10 et 0,15.*

Deux ont présenté une augmentation nette pour la dose de 0,10 gr.

Un a présenté une augmentation nette pour la dose de 0,13 gr.

Un a présenté une augmentation nette pour la dose de 0,15 gr.

Un (Lef., n° 3), qui a déjà réagi par une augmentation pour un chiffre inférieur à 0,10 gr. par kg.-h.

(+ 21 % d'augmentation pour 0,08 gr.) a, comme il fallait s'y attendre, présenté une augmentation plus forte pour la dose de 0,16 gr.

Un qui a réagi pour 0,19 gr., mais son augmentation a été très forte ; il aurait probablement réagi aussi pour 0,15 gr.

Donc, sur les six malades injectés il y en a quatre pour lesquels on peut dire qu'ils réagissent pour une dose comprise entre 0,10 gr. et 0,15 gr. Le cinquième réagit pour une dose inférieure à 0,19 gr. et non précisée ; enfin le sixième réagit pour une dose plus faible.

c) Doses entre 0,15 et 0,20 gr.

Quatre malades sur six ont reçu des doses supérieures à 0,15 gr. ; tous les quatre ont donné une augmentation très nette de la glycémie, certainement au-dessus du seuil d'hyperglycémie.

d) Doses supérieures à 0,20 gr.

Quatre malades ont reçu de telles doses.

Tous les quatre ont répondu par une forte hyperglycémie.

En conclusion, nous admettrons donc que pour l'homme normal la dose limite hyperglycémiante de glucose par voie intra-veineuse périphérique est comprise entre 0,10 gr. et 0,15 gr. par kilogramme de poids corporel et par heure.

Nous prendrons comme chiffre moyen 0,12 gr. par kg et par heure.

DISCUSSION

Dans ce chapitre nous allons, en nous basant sur le chiffre expérimental, trouvé pour la dose limite hyperglycémisante dans le chapitre précédent, essayer de tirer quelques déductions physiologiques concernant le métabolisme des hydrates de carbone, chez l'homme normal.

Nous allons pour ceci étendre au glucose l'hypothèse vérifiée expérimentalement pour l'insuline (voir p. 14 et 15), à savoir : « qu'au cours de l'injection continue, le glucose introduit se substitue à celui déversé dans le torrent circulatoire par les différentes sources qui normalement fournissent ce sucre à l'organisme » (foie, muscles, etc...).

Si les résultats auxquels notre raisonnement nous conduit ne s'avèrent pas en contradiction avec les données classiques sur les hydrates de carbone, cela semblerait indiquer que notre hypothèse a des chances d'être justifiée.

Admettons donc que 0,12 gr. serait la quantité de glucose qui est déversée dans le torrent circulatoire de l'homme normal par kg. de poids corporel et par heure.

Ceci permet de calculer la quantité totale de glucose déversée dans le sang d'un homme de 60 kilos (60 kilos étant en effet le poids moyen des sujets que nous avons étudiés), pendant le même temps :

$$0,12 \times 60 = 7,2$$

Voyons maintenant quelle est la quantité de chaleur que cette quantité de glucose produit en brûlant dans l'organisme. On sait que 1 gr. de glucose dégage : 4,1 gdes cal. Donc les 7,2 gr. produisent :

$$7,2 \times 4,1 = 29,5 \text{ cal., soit environ } 30 \text{ cal.}$$

Ainsi la totalité du glucose déversé chez l'homme normal au début du jeûne (12 heures à 14 heures environ après le dernier repas) fournit par combustion :

30 calories environ.

Quelle part cela représente-t-il de la totalité de l'énergie que l'homme normal dépense à jeun? Cette énergie dépensée par l'homme à jeun, au repos, constitue, comme on sait, ce qu'on appelle le métabolisme basal. Celui-ci est en moyenne de 39 calories par mètre carré de surface corporelle et par heure. Pour un sujet de 60 kilos et mesurant 1 m. 70, les tables de Dubois donnent une surface de 1 m² 70. La dépense calorifique totale d'un tel sujet est donc de :

$$39 \times 1,70 = 66,3 \text{ cal. par heure.}$$

Le chiffre de 30 calories fournies par la combustion du glucose précédemment trouvé correspond donc à environ 45 % des besoins en calories de l'homme normal dans les conditions basales.

Comparons maintenant ce chiffre à ceux trouvés par différents auteurs et concernant la part des hydrates de carbone dans les besoins énergétiques de l'organisme.

Nous n'avons pas pu trouver dans les ouvrages classiques des données concernant l'homme au début du jeûne, comme c'était le cas dans nos expériences. Par contre on possède de nombreux chiffres concernant l'homme non à jeun et au cours du jeûne prolongé.

D'après ces données classiques (voir Lambling, A. Gautier, Benedict). La quantité d'hydrates de carbone comburée dépend :

- 1° de l'âge du sujet;
- 2° du travail fourni;
- 3° de la durée du jeûne.

1° Quantités d'hydrates de carbone consommées en fonction de l'âge.

Ces quantités varient peu. C'est ce que montre le tableau suivant dû à Rübner :

	% des calories apportées par la ration de :		
	Protéines	Graisses	H. de C.
Nourrissons	11 %	51 %	38 %
Enfant 2 ans et demi	17	32	51
Enfant 5 ans et demi	18	31	51
Enfant 12 ans et demi	16	34	50
Enfant 14 ans et demi	15	36	48
Adulte (ouvrier moyen)	17	16	67

On voit que très tôt les hydrates de carbone fournissent au moins la moitié des calories nécessaires (51 % chez un enfant de 2 ans et demi) pour atteindre chez l'adulte 67 %.

Il faut toutefois noter des chiffres très différents chez le nourrisson mais dans ce cas ce sont les graisses qui ont le rôle prépondérant dans l'apport total des calories. Lorsque l'enfant est sevré et que son alimentation se rapproche de celle de l'homme adulte, l'apport calorifique des graisses passe au second plan tandis que celui des hydrates de carbone prédomine.

2° Influence du travail.

La ration alimentaire d'entretien doit apporter environ 2.000 calories à l'homme adulte, dont 15 à 20 % fournies par les protéines. Le reste est dû à la combustion des hydrates de carbone et des graisses. De nombreux travaux (Rübner, Magnus-Lévy, A. Gautier) portant sur des sujets de classe sociale, de race, de pays très différents, accomplissant des travaux plus ou moins pénibles, ont montré que la ration d'hydrate de carbone fournissait d'une façon constante environ 60 à 65 % des calories indispensables.

Voici un tableau donné par Rübner et présentant la part fournie par les trois grandes classes d'aliments, dans les besoins calorifiques de l'homme adulte.

Sujets observés	Protéines	Graisses	H. d. C.	Total des	% Pr.	% Gr.	H. d. C.
	gr.	gr.	gr.	calories			
1° Jeunes médecins, intendants	125	86	296	2713	19,2	29,8	51
2° Menuisier, ouvrier moyen ..	124	54	497	3053	16,7	16,3	66,9
3° Ouvrier fournissant travail considérable ..	170	71	567	3632	18,8	17,9	63,3
4° Mineurs, briquetiers, ouvrier de ferme	156	108	766	4776	13,4	21,2	65,2
5° Bûcherons ..	123	258	783	6086	8,3	36,7	52,8

On voit que le travail physique augmente les besoins de l'organisme en hydrates de carbone. Si ce travail est très pénible, la part des hydrates de carbone dans les combustions peut atteindre 70 % au lieu de 60 à 65 % comme précédemment. C'est ce qu'a observé A. Gautier. Il s'agissait d'un ouvrier agricole du Midi, faisant fonctionner une pompe aspirante et foulante pendant 9 à 10 heures par jour. Les conditions de travail étaient telles que toutes les forces dépensées pouvaient être facilement évaluées. Le travail fourni par jour était ainsi de 250.000 kilogrammètres. La ration alimentaire du sujet était suffisante pour lui permettre d'accomplir ce travail sans fatigue.

En conclusion nous admettons donc que chez l'homme normal effectuant un travail moyen, les hydrates de carbone fournissent 65 % des besoins calorifiques.

3° *Quantités d'hydrates de carbone brûlées au cours du jeûne.*

Lorsqu'un sujet est soumis à un jeûne complet, il brûle ses réserves d'hydrates de carbone et de graisses en même temps qu'il emprunte à ses propres tissus les albumines nécessaires. Mais les réserves de glycogène sont faibles et l'on va voir que l'énergie fournie par celles-ci baissent rapidement.

Cette question a été particulièrement mise au point par Benedict. Cet auteur a étudié très soigneusement les échanges d'un sujet soumis à un jeûne prolongé (31 jours).

Le sujet prit son dernier repas à 18 heures le 13 avril. A partir de ce moment, tous les soirs à 20 heures il entra dans la chambre calorimétrique où il séjournait jusqu'au lendemain matin 8 heures. De cette façon il fut possible d'effectuer les prélèvements nécessaires (air expiré, excréta, etc...) pour le calcul du métabolisme.

Le tableau n° I, page 35, montre le détail des résultats obtenus.

(Les chiffres des trois premières colonnes ont été calculés d'après les tables de W. Richer et Lüske, *Journ. of Biol. Chem.*, 1912-12-357.)

Il faut attirer l'attention sur le fait que le résultat concernant le premier jour de jeûne a trait à la période qui s'est écoulée entre 20 heures, le 14 avril, et 8 heures le 15 avril, c'est-à-dire 26 à 34 heures après

I	Jours de Jeûne	Quantité de chaleur dégagée par		G.	Poids de matière brûlée	
		G. + H.C.	H. d. C.		P.	H. C.
Sujet n° 1. Poids: 60 kg., 14-15 avril ..						
	1°	1561	291	1290	188	1769
	2°	1533	178	1355	223	1755
	3°	1401	163	1238	301	1702
	4°	1311	18	1293	315	1626
	5°	1333	64	1369	276	1609
	6°	1267	0	1267	270	1537
	7°	1280	0	1280	260	1540
	8°	1231	17	1214	285	1481
	9°	1196	57	1139	272	1503
Du 10° au 13°						
Ensuite						
			0			

II	Jours de Jeûne	P.	Matériaux sacrifiés par l'organisme		Total des calories dépensées	% des calories dépensées l'organisme en a emprunté	
			G.	H. de G.		aux P.	aux H. de C.
Sujet n° 2. Poids : 59,5	1°	73,4	126,4	64,9	1796	17,7	15,2
	2°	74,7	147,4	23,1	1790	15,9	5,5
	3°	78,1	153	5,4	1785	16,9	1,4
	4°	69,8	144,7	25,2	1734	14,3	6,1
	5°	65,2	144,7	8,2	1636	13,5	2,1
	6°	64,4	129,6	21,7	1547	14	6
	7°	60,8	132,5	18,7	1546	13,1	5,2

15,2

5,5

1,4

6,1

2,1

6

5,2

le dernier repas. Les expériences suivantes ont été faites à des intervalles de 24 heures.

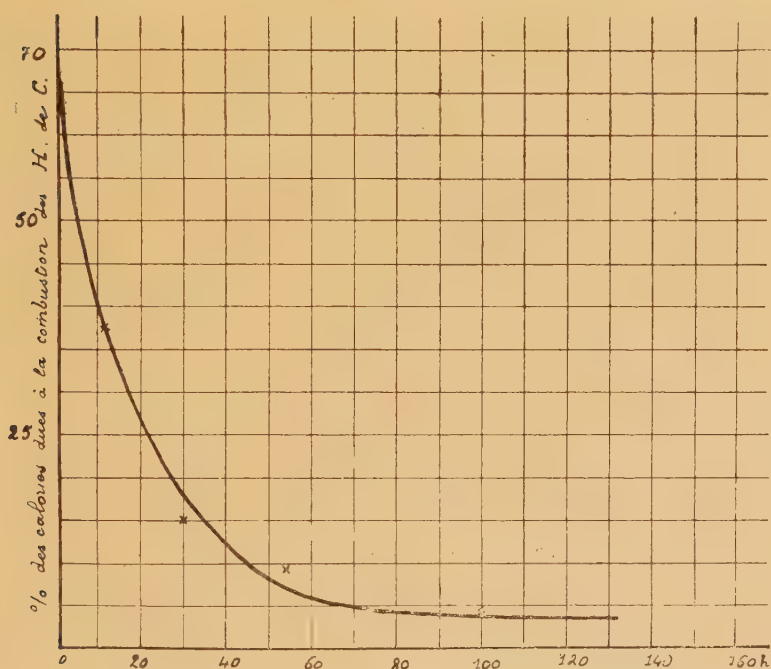
On voit qu'après le premier intervalle, c'est-à-dire 26 à 34 heures après le dernier repas, la quantité de chaleur fournie par les hydrates de carbone n'est plus que de 15 % de la quantité de chaleur totale dégagée; elle baisse ensuite dès le lendemain jusqu'à 9 %, se maintient quelque temps aux environs de 2 %, puis s'annule complètement au treizième jour.

Pour un autre sujet ayant jeûné sept jours et étudié aussi par Benedict, les résultats suivants ont été trouvés (voir tableau n° II, page 35).

Dans ce cas encore, on voit que dans le premier jour du jeûne, il n'y a plus que 15 % de calories fournies par les hydrates de carbone. Le deuxième jour 5 %, la moyenne pour les derniers jours est d'environ 4 %.

Rapprochons maintenant le chiffre auquel nous a conduit l'hypothèse que « la dose limite hyperglycémiantre représente la quantité de glucose déversée normalement dans le sang chez l'homme », des résultats que nous venons d'exposer. Ce chiffre est de 45 %, c'est-à-dire que 45 % de la totalité des calories nécessaires sont fournies par la combustion des hydrates de carbone chez l'homme à jeun depuis 12 à 14 heures environ. Aucun chiffre ne figure dans les tableaux de Benedict et d'autres auteurs concernant cette période de jeûne. Nous ne pouvons donc comparer nos résultats directement aux chiffres de ces tableaux.

Pour pouvoir le faire et avoir une idée approximative de la quantité d'hydrates de carbone consommés au cours des douze premières heures de jeûne, d'après les expériences de Benedict, dressons au moyen des données de cet auteur une courbe représentant les variations de calories fournies par les hydrates de carbone en fonction du temps de jeûne.



Le premier chiffre est celui qui correspond à l'homme non à jeun; il est environ de 65 % (voir page...); les autres sont ceux des deux tableaux précédents. D'après cette courbe, le pourcentage d'hydrates de carbone comburés après douze heures

de jeûne est de 37 % environ. Nous ne pouvons prétendre que ce chiffre trouvé par extrapolation soit tout à fait exact, mais il représente seulement l'ordre de grandeur du phénomène. On peut donc dire que le résultat ainsi trouvé d'après les travaux de l'auteur américain est du même ordre de grandeur que le chiffre de 45 % que nous avons trouvé en nous basant sur l'hypothèse exposée plus haut.

Nous voyons que la méthode des injections continues a permis à MM. Baudoin et Lewin de préciser en dehors d'un certain nombre de notions physiologiques intéressantes concernant la sécrétion insulinique et celle de l'adrénaline, encore d'autres données sur le métabolisme des hydrates de carbone.

Les conclusions concernant le métabolisme des hydrates de carbone auxquelles on arrive par cette voie totalement différente de celles suivies par d'autres auteurs, sont en accord avec les résultats des expériences effectuées avec beaucoup de soin par des auteurs tels que : A. Gauthier, Rübner, Benedict.

Ceci corrobore l'hypothèse qui est à la base de ce travail, à savoir « qu'au cours d'une injection continue à dose convenable, la solution injectée se substitue quantitativement à celle sécrétée normalement dans l'organisme ».

CONCLUSIONS

1° Sept sujets présentant un métabolisme des hydrates de carbone normal, ont reçu des injections intraveineuses lentes et continues de glucose;

2° La dose limite hyperglycémiant ainsi trouvée est d'environ 0,12 gr. de glucose par kilo et par heure;

3° Ce chiffre permet de calculer l'énergie fournie par la combustion des hydrates de carbone chez l'homme normal à jeun. Cette quantité représente 45 % environ de l'énergie totale dégagée par la combustion de toutes les substances alimentaires (sucre, graisses, protéines);

4° Ces données, quoique obtenues par une voie tout à fait différente de celle des auteurs classiques, sont en accord avec ce que l'on sait sur le métabolisme des hydrates de carbone;

5° Ces résultats corroborent l'hypothèse qui est à la base de ce travail, à savoir : « qu'au cours d'une

injection continue à dose convenable, la solution injectée se substitue quantitativement à celle secrétée normalement dans l'organisme ».

VU : *Le Doyen,*
A. BAUDOUIN.

VU : *Le Président de Thèse,*
A. BAUDOUIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Doyen de la Faculté des Sciences
chargé des fonctions
de Recteur de l'Académie de Paris,
MAURAIN.

BIBLIOGRAPHIE

BACHELIER. — *Thèse de Paris*, 1936.

BAUDOUIN (A.), AZERAD (E.), et LEWIN (J.). — *C. R. Société Biologie*, 1935, t. 120, p. 769.

— *C. R. Société Biologie*, 1935, t. 120, p. 865.

— *C. R. Société Biologie*, 1938, t. 127, p. 378.

— *C. R. Société Biologie*, 1938, t. 127, p. 380.

— *C. R. Société Biologie*, 1938, t. 127, p. 772.

BAUDOUIN (A.) et LEWIN (J.). — *C. R. Société Biologie*, 1936, t. 121, p. 1594.

BÉNARD (H.), SALLET (J.). — *Paris Médical*, 1940, XII, 7, p. 521.

BENEDICT. — A study of prolonged fasting. Washington, 1915. (Carnegie Institute).

GAUTIER (A.). — *Aliments et régimes*. (Masson, 1904.)

HOLM. — *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.*, 1927, t. 121, p. 368.

HOUSSAY (B.-A.), LEWIS (T.-J.) et FOGLIA (V.-G.). — *C. R. Société Biologie*, 1929, t. 101, p. 241.

LAMBLING (E.). — *Précis de Biochimie*.

MORIN-LORMAND (J.). — *Thèse de Paris*, 1938.

SALLET (J.). — *Thèse de Paris*, 1936.

